



**LAPORAN AKHIR  
SKIM RISET DASAR UNIVERSITAS ANDALAS TAHUN 2019**

**SUB TEMA PENELITIAN: Obat**

**SUB TOPIK PENELITIAN: Pengembangan bahan baku dan teknologi untuk  
mendukung produksi obat berbahan alami**

**Studi Pembentukan dan Karakterisasi Multikomponen Kristal Piperin Hasil  
Isolasi *Piper nigrum L.* dan Uji Aktivitas Anti Inflamasi**

**TIM PENGUSUL**

- 1. Lili Fitriani, MPharmSc, Apt (NIDN 0017078501)**
- 2. Prof. Dr. Erizal, Apt (NIDN 0010047304)**
- 3. Lailaturrahmi, MFarm, Apt (NIDN 1026099401)**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS ANDALAS**


**Padang**

**2019**

**HALAMAN PENGESAHAN**  
**LAPORAN AHIR RISET DASAR UNIVERSITAS ANDALAS**

Judul Penelitian	: Studi Pembentukan dan Karakterisasi Multikomponen Kristal Piperin Hasil Isolasi <i>Piper nigrum</i> L. dan Uji Aktivitas Anti Inflamasi
Skim	: Riset Dasar
Sub Tema Penelitian	: Obat
Sub Topik Penelitian	: Pengembangan bahan baku dan teknologi untuk mendukung produksi obat berbahan alami
Ketua Peneliti	
a. Nama Lengkap	: Lili Fitriani, MPharmSc, Apt
b. NIDN	: 0017078501
c. Jabatan Fungsional	: Lektor
d. Prodi,Fak/PPs	: Farmasi, Fakultas Farmasi
e. Nomor HP	: 081214320154
f. Alamat surat (e-mail)	: <a href="mailto:lilifitriani@phar.unand.ac.id">lilifitriani@phar.unand.ac.id</a> / <a href="mailto:Fitriani.lili@gmail.com">Fitriani.lili@gmail.com</a>
Anggota Peneliti (1)	
a. Nama Lengkap	: Prof. Dr. Erizal, Apt.
b. NIDN	: 0010047304
c. Prodi,Fak/PPs	: Farmasi, Fakultas Farmasi
Anggota Peneliti (2)	
a. Nama Lengkap	: Lailaturrahmi, MFarm, Apt
b. NIP	: 199409262019032023
c. Prodi,Fak/PPs	: Farmasi, Fakultas Farmasi
Anggota Mahasiswa (1)	
a. Nama Lengkap	: Pratiwi Yanel Putri
b. No. BP	: 1511012008
c. Prodi,Fak/PPs	: Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi
Anggota Mahasiswa (2)	
a. Nama Lengkap	: Fauziyyah Dirfedli
b. No. BP	: 1511014011
c. Prodi,Fak/PPs	: Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi
Biaya Penelitian Keseluruhan	: Rp. 30.000.000,-
Biaya Penelitian	:
- Diusulkan ke Unand	: Rp. 30.000.000,-
- Dana Internal Fak/PPS	: Rp. 0
- Dana institusi lain	: Rp. 0
Biaya Luaran Tambahan	: -

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Farmasi  
Univesitas Andalas

  
Lili Fitriani, MPharmSc, Apt.  
NIP. 19850717 200912 2 003

Padang, 28 November 2019

Ketua Peneliti,

  
Lili Fitriani, MPharmSc, Apt.  
NIP. 19850717 200912 2 003



**HALAMAN PENGESAHAN**  
**LAPORAN AKHIR RISET DASAR UNIVERSITAS ANDALAS**

---

Judul Penelitian : **Studi Pembentukan dan Karakterisasi Multikomponen Kristal Piperin Hasil Isolasi *Piper nigrum L.* dan Uji Aktivitas Anti Inflamasi**

Skim : Riset Dasar

Sub Tema Penelitian : Obat

Sub Topik Penelitian : Pengembangan bahan baku dan teknologi untuk mendukung produksi obat berbahan alami

Ketua Peneliti

a. Nama Lengkap : Lili Fitriani, MPharmSc, Apt

b. NIDN : 0017078501

c. Jabatan Fungsional : Lektor

d. Prodi,Fak/PPs : Farmasi, Fakultas Farmasi

e. Nomor HP : 081214320154

f. Alamat surat (e-mail) : [lilifitriani@phar.unand.ac.id](mailto:lilifitriani@phar.unand.ac.id) / [Fitriani.lili@gmail.com](mailto:Fitriani.lili@gmail.com)

Anggota Peneliti (1)

a. Nama Lengkap : Prof. Dr. Erizal, Apt.

b. NIDN : 0010047304

c. Prodi,Fak/PPs : Farmasi, Fakultas Farmasi

Anggota Peneliti (2)

a. Nama Lengkap : Lailaturrahmi, MFarm, Apt

b. NIP : 199409262019032023

c. Prodi,Fak/PPs : Farmasi, Fakultas Farmasi

Anggota Mahasiswa (1)

a. Nama Lengkap : Pratiwi Yanel Putri

b. No. BP : 1511012008

c. Prodi,Fak/PPs : Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi

Anggota Mahasiswa (2)

a. Nama Lengkap : Fauziyyah Dirfedli

b. No. BP : 1511014011

c. Prodi,Fak/PPs : Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi

Biaya Penelitian Keseluruhan : Rp. 30.000.000,-

Biaya Penelitian :

- Diusulkan ke Unand : Rp. 30.000.000,-

- Dana Internal Fak/PPS : Rp. 0

- Dana institusi lain : Rp. 0

Biaya Luaran Tambahan : --

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Farmasi  
Univesitas Andalas

Padang, 28 November 2019

Ketua Peneliti,

Lili Fitriani, MPharmSc, Apt.  
NIP. 19850717 200912 2 003

Lili Fitriani, MPharmSc, Apt.  
NIP. 19850717 200912 2 003

Mengetahui,  
Dekan Fakultas Farmasi  
Universitas Andalas

## IDENTITAS DAN URAIAN UMUM

---

1. Judul Penelitian :  
**Studi Pembentukan dan Karakterisasi Multikomponen Kristal Piperin Hasil Isolasi Piper nigrum L. dan Uji Aktivitas Anti Inflamasi**

2. Tim Peneliti :

No	Nama	Jabatan	Bidang	Keahlian	Instansi Asal	Alokasi Waktu (jam/minggu)
1.	Lili Fitriani, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt	Ketua	Farmasetika	Rancangan penelitian, Karakterisasi Padatan dan interpretasi data	Universitas Andalas	10
2.	Prof. Dr. Erizal, Apt	Anggota 1	Farmasetika	Rancangan penelitian, interpretasi data.	Universitas Andalas	4
3.	Lialaturrahmi, MFarm, Apt	Anggota 2	Farmakologi	Uji aktivitas farmakologis, pengolahan data	Universitas Andalas	8
4.	Yudi Nofrimadana	Mahasiswa 1	Farmasetika	Pembentukan dan karakterisasi multikomponen kristal	Universitas Andalas	8
5.	Fauziyyah Dirfedli	Mahasiswa 1	Farmasetika	Uji aktivitas multikomponen kristal	Universitas Andalas	8

3. Objek Penelitian (jenis material yang akan diteliti dan segi penelitian):

Piperin yang merupakan senyawa alkaloid hasil metabolime dari *Piper nigrum L.* diketahui mempunyai banyak aktivitas farmakologis terutama sebagai anti inflamasi. Namun penggunaan piperin sebagai senyawa aktif masih sangat terbatas yang disebabkan karena kelarutan piperin yang rendah dalam air. Oleh karena itu, perlu dilakukan kajian untuk meningkatkan kelarutan piperin dimana salah satunya dengan pembentukan multikomponen kristal. Multikomponen kristal adalah pembentukan kristal baru yang berasal dari dua atau

lebih kristal padatan dengan tujuan memodifikasi sifat fisikokimia. Hasil multikomponen kristal ini dapat berupa ko-kristal atau kristal dalam bentuk garam dengan kelarutan yang lebih tinggi. Uji aktivitas farmakologi dari multikomponen kristal ini dilakukan menggunakan hewan percobaan laboratorium. Penelitian lanjutan setelah terbentuknya multikomponen kristal piperin ini yaitu formulasi atau desain untuk sediaan yang sesuai untuk rute pemberian topikal dan oral dengan mengkaji aspek farmasetik serta kestabilan sediaan setelah disimpan selama 6 -12 bulan

4. Masa Pelaksanaan

Mulai : bulan: Juni, tahun: 2019

Berakhir : bulan: November, tahun: 2020

5. Usulan Biaya :

Tahun ke-1 : Rp 30.000.000

6. Lokasi Penelitian (lab/studio/lapangan)

Laboratorium Biota Sumatera, Laboratorium Teknologi Padatan, Laboratorium Farmasi Fisika, Laboratorium Sentral dan Laboratorium Farmakologi di Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Laboratorium Instrumen dan Fisika di Universitas Negeri Padang, dan Laboratorium Metalurgi di Fakultas Teknik Universitas Andalas.

7. Instansi lain yang terlibat (jika ada, dan uraikan apa kontribusinya)

Pada penelitian ini diharapkan terbentuk suatu multikomponen kristal dari piperin yang mempunyai kisi-kisi kristal yang berbeda dari kristal awal pembentuknya. Karakterisasi kisi-kisi kristal ini direncanakan dilakukan di Uekusa Laboratory, Departemen Chemistry and Material Sciences, Tokyo Institute of Technology Jepang.

8. Temuan yang ditargetkan (metode, teori, produk atau masukan kebijakan)

Temuan yang ditargetkan adalah multikomponen kristal yang mempunyai sifat fisikokimia yang lebih baik dari kristal awal pembentuk dan mempunyai aktivitas farmakologi sebagai anti-inflamasi yang lebih baik.

9. Kontribusi mendasar pada suatu bidang ilmu (uraikan tidak lebih dari 50 kata, tekankan pada gagasan fundamental dan orisinal yang akan mendukung pengembangan iptek)  
Formula dan teknik pembentukan multikomponen kristal piperin yang tepat akan berkontribusi pada pengembangan IPTEK. Adanya pengaruh yang signifikan terhadap peningkatan aktivitas anti-inflamasi dari multikomponen kristal piperin akan salah satu acuan industri farmasi untuk melihat prospek formulasi skala industri sediaan farmasi yang berasal dari bahan alam yang sukar larut dalam air.

10. Kontribusi pada pencapaian pencapaian RIP dan roadmap sub tema penelitian Unand (uraian sedikitnya 2 paragraf)

Pada roadmap dan RIP Unand (2017-2020) menyatakan bahawa riset obat-obatan berbahan alam menempati urutan kedua dalam publikasi internasional di lingkungan Universitas Andalas. Hal ini membuktikan kontribusi penelitian pada sub tema obat dengan topik penelitian produksi obat berbahan alami dan turunannya menjadi bagian penting dalam mencapai visi misi dan tujuan dari RIP dan roadmap Unad.

Proposal penelitian ini diselaraskan dengan RIP penelitian unand dengan tujuan meningkatkan kontribusi dalam pengembangan teknologi untuk sediaan farmasi yang berbasis bahan alam dengan menggunakan teknologi terbaru untuk mengkarakterisasi multikomponen kristal. Hasil penelitian ini diharapkan berkontribusi aktif dalam peningkatan ilmu pengetahuan dan teknologi baik dalam proses pembelajaran maupun penelitian. Selain itu, luaran penelitian yang diharapkan dapat dipublikasikan pada jurnal internasional dapat berkontribusi untuk meningkatkan ranking Universitas Andalas di web sinta.

11. Jurnal ilmiah yang menjadi sasaran (tuliskan nama terbitan berkala ilmiah bereputasi internasional, nasional terakreditasi, atau nasional tidak terakreditasi dan tahun rencana publikasi)

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dipublikasikan pada 1 jurnal internasional yang terindex scopus (Q3 /Q2).

12. Rencana luaran HKI, buku, purwarupa atau luaran lainnya yang ditargetkan, tahun rencana perolehan atau penyelesaiannya

Hasil penelitian ini ditargetkan untuk mendapatkan draft buku yang diselesaikan pada tahun ke-dua penelitian.

## DAFTAR ISI

IDENTITAS DAN URAIAN UMUM .....	iv
DAFTAR ISI .....	viii
<b>RINGKASAN</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	<b>10</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	<b>12</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	<b>12</b>
<b>1.4 Hipotesis Penelitian</b> .....	<b>12</b>
<b>1.5 Manfaat Penelitian</b> .....	<b>13</b>
<b>1.6 Luaran Penelitian</b> .....	<b>13</b>
<b>BAB 2. RENSTRA DAN PETA JALAN PENELITIAN PERGURUAN TINGGI</b> .....	<b>14</b>
<b>BAB 3. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>16</b>
<b>BAB 4. METODE PENELITIAN</b> .....	<b>18</b>
<b>BAB 5. HASIL PENELITIAN</b> .....	<b>20</b>
<b>BAB 6. KESIMPULAN</b> .....	<b>25</b>
<b>REFERENSI</b> .....	<b>26</b>



## RINGKASAN

Lada hitam atau merica hitam (*Piper nigrum L.*) merupakan salah satu tumbuhan tropik dan banyak tumbuh di Indonesia. Hasil senyawa metabolisme sekunder dari *Piper nigrum L.* yaitu piperin (1-(5-[1,3-benzodioxol-5-yl]-1-oxo-2,4-pentadienyl) piperidine) yang juga merupakan senyawa mayor dalam tanaman lada hitam. Secara tradisional lada hitam ini telah digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit. Penelitian terbaru telah membuktikan aktivitas farmakologis dari piperin yaitu anti inflamasi, anti hiperkolesterol, anti kanker, anti oksidan, neuroprotektif serta analgetik dan antikonvulsi. Kelarutan piperin yang rendah dalam air menjadikan tantangan dalam penelitian untuk memodifikasi sifat fisikokimia piperin sehingga dapat dijadikan sediaan farmasi. Sifat fisikokimia piperin yaitu kristal berwarna kuning dengan berat molekul 285.343 g/mol, titik leleh 129-131,5 °C, pKa 12,2 dan log P 3,5. Selain itu, piperin juga digunakan dalam industri makanan dan farmasi sebagai bioenhancer untuk meningkatkan ketersediaan selenium, vitamin B,  $\beta$ -caroten, kurkumin.

Pada penelitian tahun ini dilakukan studi pembentukan dan karakterisasi multikomponen kristal dengan tujuan untuk meningkatkan sifat fisikokimia bahan aktif tanpa mengubah efek terapi yang dimilikinya. Salah satu teknik pembentukan multikomponen kristal yaitu pembentukan ko-kristal. Pembentukan ko-kristal ini didasarkan pada teori perbedaan pKa antar kristal, dimana pada selisih pKa  $\leq 2$  dimungkinkan terbentuk kokristal. Kokristal piperin dibentuk dengan senyawa celecoxib. Celecoxib (p-[5-p-methylphenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzene sulfonamide) mempunyai sifat fisikokimia berupa serbuk kristal berwarna kuning muda, berat molekul 381,373 g/mol dengan titik leleh 158°C, dan pKa 11,1.

Multikomponen kristal piperin-celecoxib dirancang dengan perbandingan stoikiometri 2:1, 1:1, dan 1:2. Karakterisasi kristal dilakukan menggunakan analisis difraksi sinar X, analisis termal dengan DSC, analisis morfologi dengan SEM, analisis gugus kimia dengan spektrofotometri infra-red. Uji kelarutan dan profil disolusi dilakukan dalam air. Hasil uji kelarutan dan disolusi tertinggi akan dilanjutkan untuk uji pada hewan percobaan dengan tujuan evaluasi aktivitas sebagai anti-inflamasi.

Penelitian tahap selanjutnya yaitu formulasi atau desain bentuk sediaan farmasi yang sesuai menggunakan multikomponen kristal yang telah terbentuk. Bentuk sediaan dirancang dalam bentuk sediaan topikal dan oral. Sediaan oral dan topikal yang terbentuk akan diuji baik fisikokimia dan farmakologi dengan metode yang sesuai. Untuk membandingkan aktivitas farmakologi sebagai anti-inflamasi maka pada penelitian digunakan menggunakan obat yang telah beredar di pasaran.

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

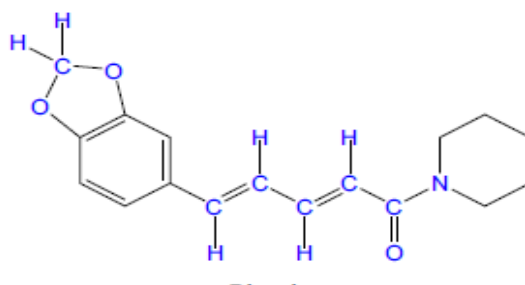
Lada atau merica (*Piper nigrum L.*) merupakan tumbuhan famili Piperaceae yang banyak tumbuh didaerah tropis dan curah hujan yang cukup sepanjang tahun. Lada yang dikenal dengan “the King of Spices” adalah salah satu rempah-rempah yang sangat penting dalam perdagangan dunia pada masa lalu, saat ini dan masa yang akan datang. Komoditas lada juga yang memicu penjelajahan bangsa Eropa ke negara Asia dan Amerika (Johri et al, 1992). Saat ini Indonesia merupakan produsen lada utama di dunia bersama sama dengan India. Dan di Indonesia, penghasil terbesar lada adalah di pulau Sumatera (Lampung dan Pulau Bangka) (Rukmana, 2003). Secara etnofarmakologis, lada telah digunakan oleh masyarakat China dan India untuk mengatasi berbagai macam penyakit antara lain; nyeri, demam, influenza, sakit kepala migrain, penambah nafsu makan serta memperlancar aliran darah (Gorgani et al, 2016). Kandungan kimia utama (metabolit skunder mayor) dari lada, selain minyak menguap adalah senyawa aktif farmakologis piperin. Lada mengandung minyak menguap (*volatile oil*) sekitar 0,4 – 7 %, yang berkontribusi terhadap aroma dan rasa pedas dari lada. Sedangkan senyawa aktif farmakologis piperin berkisar antara 2 – 9 % dari tumbuhan lada (Agarwal, 2010) . Penelitian tentang aktivitas farmakologis piperine secara preklinis juga telah dilaporkan antara lain sebagai anti oksidant, anti kanker, anti inflamasi, neuroprotektif, anti hipertensi dan anti hiperkolesterol (Vijayakumar et al, 2004; Greenshields et al, 2015; Tasleem et al., 2014; Yang et al., 2015; Taqvi et al., 2008 dan Song et al., 2015). Namun sayangnya piperin memiliki masalah kelarutan dan laju disolusi yang rendah dalam air, sehingga hal ini menjadi faktor yang membatasi pemakaiannya dalam bentuk sediaan obat.

Hasil survey menunjukkan sekitar 40 % sediaan padat yang dipasarkan memiliki kandungan zat aktif farmasi yang sukar larut dalam air. Lebih kurang 80-90 % kandidat bahan aktif obat baik yang berasal dari alam maupun sintetis yang sedang dalam tahap riset dan pengembangan di industri farmasi juga mengalami permasalahan kelarutan dalam air yang rendah (Thayer, 2010). Kelarutan dan laju disolusi zat aktif farmasi merupakan salah satu sifat fisikokimia yang sangat penting dalam pengembangan bentuk sediaan padat yang berkualitas dan efektif. Laju disolusi zat aktif farmasi dalam media saluran cerna akan mempengaruhi laju absorpsi dan ketersediaan hayati zat aktif dalam sirkulasi sistemik (plasma) (Zaini et al, 2011). Kecepatan dan jumlah zat aktif farmasi yang mencapai sirkulasi sistemik akan secara langsung berkorelasi dengan aktivitas terapetiknya. Semakin cepat konsentrasi zat aktif farmasi memasuki aliran darah maka

*onset of action* (mula kerja) obat tersebut juga akan semakin cepat (Kalepu et al, 2015). Kelarutan dan laju disolusi zat aktif farmasi dipengaruhi oleh berbagai parameter, diantaranya sifat fase padat atau bentuk kristalin zat aktif farmasi, ukuran dan luas permukaan partikel zat aktif farmasi serta penambahan eksipien – eksipien yang memperbaiki laju disolusi (seperti surfaktan, siklodextrin dll) (Octavia et al, 2015; Masuda et al, 2012; Noviza et al, 2015).

Berbagai pendekatan untuk mengatasi permasalahan kelarutan zat aktif farmasi yang rendah dalam air telah dilakukan, baik dengan modifikasi secara kimiawi pada struktur molekul zat aktif farmasi maupun modifikasi secara fisika pada fase padatnya. Beberapa metode yang telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan zat aktif farmasi yaitu dengan pembentukan sistem biner (Zaini et al.,2015a), pembentukan sistem eutetik (Zaini et al., 2015b), pembentukan dispersi padat dengan teknik spray drying (Fitriani et al., 2015) dan pembentukan kompleks inklusi dengan  $\beta$ -siklodextrin (Octavia et al., 2015; Noviza et al., 2015). Salah satu teknik yang sangat menarik dikembangkan baru baru ini untuk memodifikasi sifat padatan senyawa aktif farmasi melalui rekayasa kristal (*crystal engineering*) fase padatan zat aktif farmasi, melalui pembentukan fase amorf, polimorf yang metastabil, solid dispersi amorf dan desain fase kokristal (Blagden et al, 2007;Lim et al, 2013).

Piperin adalah senyawa alkaloida berwujud kristalin berwarna kuning dan memiliki titik lebur 128 – 130 °C. Piperine tergolong senyawa basa sangat lemah dan mengalami penguraian melalui hidrolisis dengan asam atau basa menjadi piperidin dan asam piperat (Gorgani et al., 2015). Struktur molekul piperin ditampilkan pada Gambar.1.



Gambar. 1 Struktur molekul piperin (Gorgani et al., 2015)

Piperin memiliki kelarutan yang rendah dalam air. Akibat sifatnya yang non-polar, piperin menjadi sulit diserap dan bioavailabilitas di dalam tubuh menjadi terbatas sehingga menurunkan

aktivitas farmakologi dan terapi piperin (Sahu et al., 2014). Tantangan penerapan biomedis piperin mendorong para ahli formulator untuk mengembangkan berbagai teknik untuk meningkatkan bioavailabilitasnya di dalam tubuh, sehingga efektivitas terapi meningkat. Penelitian ini akan mendukung pencapaian rencana induk penelitian Universitas Andalas 2017 – 2020 , yaitu tema penelitian : ketahanan pangan, obat dan kesehatan, sub tema : Obat. Dalam rencana induk penelitian Universitas Andalas 2017-2020, universitas andalas menjadikan riset unggulan untuk produksi obat berbahan alami dan turunannya, karena belum optimalnya eksplorasi terhadap sumber daya hayati terutama pengembangan senyawa aktif murni dari bahan alam untuk diproduksi dan diformulasi menjadi sediaan farmasi dan fitofarmaka. Sehingga penelitian yang diusulkan ini sangat mendukung pencapaian rencana induk penelitian Universitas Andalas.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah kelarutan dan laju disolusi senyawa aktif farmakologis piperin meningkat setelah dilakukan rekayasa kristal dengan menggunakan berbagai metode?
2. Metode manakah yang memberikan peningkatan kelarutan dan laju disolusi terbesar?
3. Apakah piperin hasil rekayasa kristal dapat diformulasi dalam bentuk sediaan padat (tablet)?
4. Bagaimanakah aktivitas farmakologis tablet piperin dan bioavailabilitas tablet piperin hasil rekayasa kristal?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Meningkatkan kelarutan dan laju disolusi piperin dengan berbagai metode rekayasa kristal
2. Membandingkan metode yang optimum untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi piperin
3. Memformulasikan piperin hasil rekayasa kristal dalam bentuk sediaan padat (tablet)
4. Menguji efektifitas farmakologis piperin dan uji bioavailabilitas piperin hasil rekayasa Kristal.

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Piperin hasil rekyasa kristal mempunyai kelarutan dan laju disolusi lebih tinggi
2. Sediaan padat (tablet) hasil rekayasa kristal piperin memiliki efektifitas farmakologis dan bioavailabilitas lebih baik

### 1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat untuk pengembangan teknik dan metode peningkatan kelarutan dan laju disolusi senyawa aktif farmakologis yang mempunyai kelarutan rendah dalam air dengan berbagai modifikasi rekayasa kristal, dan tetap memiliki efek farmakologis yang diharapkan serta memiliki nilai bioavailabilitas lebih tinggi.

### 1.6 Luaran Penelitian

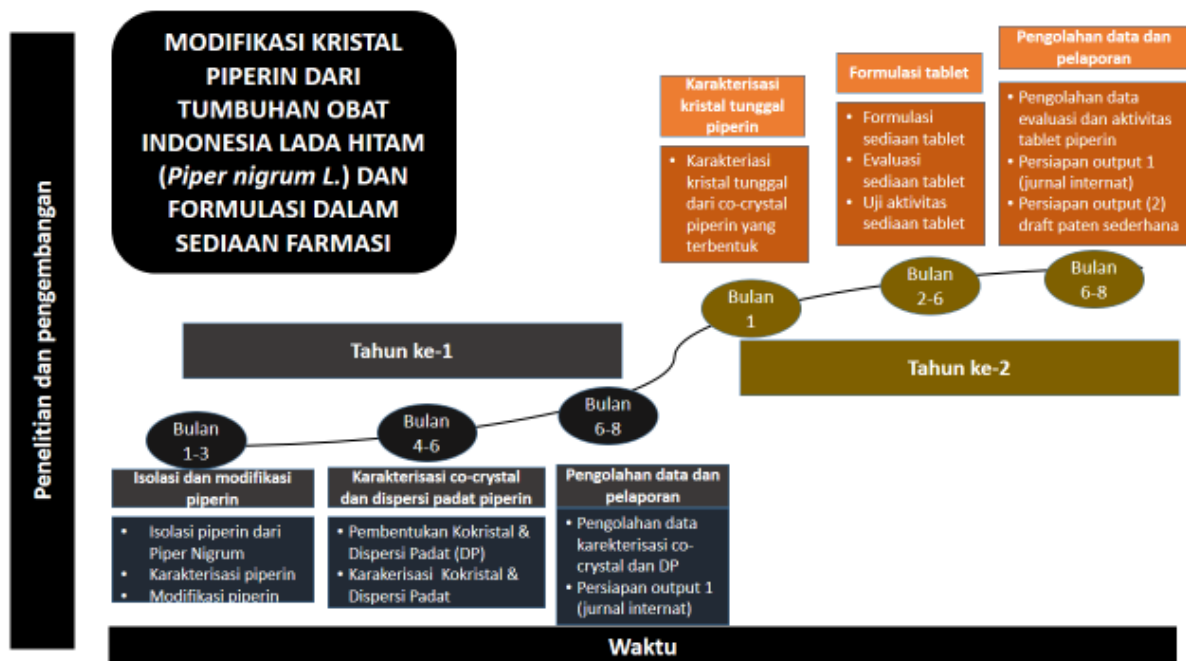
No	Jenis Luaran	Indikator Capaian		
		TS <sub>1</sub> )	TS+1	
1.	Publikasi ilmiah	Internasional	Accepted	Published
2.	Pamakalah dalam pertemuan Ilmiah	Internasional	Terdaftar	Sudah dilaksanakan
		Nasional	Terdaftar	Sudah dilaksanakan
3.	Keynote speaker dalam pertemuan ilmiah	Internasional	Tidak ada	Tidak ada
		Nasional	Tidak ada	Tidak ada
4.	Visiting Lecturer	Internasional	Tidak ada	Tidak ada
5.	Hak Atas Kekayaan Intelektual (HKI)	Paten	Tidak ada	Tidak ada
		Paten sederhana	Tidak ada	<i>Draft</i>
		Hak Cipta	Tidak ada	Tidak ada
		Merek dagang	Tidak ada	Tidak ada
		Rahasia dagang	Tidak ada	Tidak ada
		Desain Produk Industri	Tidak ada	Tidak ada
		Indikasi Geografis	Tidak ada	Tidak ada
		Perlindungan Varietas Tanaman	Tidak ada	Tidak ada
6.	Teknologi Tepat Guna	Perlindungan Topografi Sirkuit Terpadu	Tidak ada	Tidak ada
			Tidak ada	Tidak ada
7.	Model/Purwarupa/Desain/Karya seni/ Rekayasa Sosial		Tidak ada	Tidak ada
8.	Buku Ajar (ISBN)		Tidak ada	Tidak ada
9.	Tingkat Kesiapan Teknologi (TKT)		2	4

## BAB 2. RENSTRA DAN PETA JALAN PENELITIAN PERGURUAN TINGGI

Dalam rencana strategis penelitian Universitas Andalas tahun 2015-2019 dan Rencana Induk Penelitian (RIP) 2017-2020 tertera tiga tema utama penelitian yaitu:

1. Pengembangan Ketahanan pangan, Obat dan kesehatan,
2. Inovasi Sains, Teknologi dan Industri,
3. SDM dan karakter bangsa.

Dalam penelitian ini dipilih tema ketahanan pangan, obat dan kesehatan dan sub topik yang sesuai dan mendukung pencapaian rencana induk penelitian Universitas Andalas 2017-2020 adalah produksi obat berbahan alami dan pengembangan bentuk sediaan yang sesuai. Usulan penelitian ini diharapkan menghasilkan luaran berupa senyawa obat berbahan alami piperin dari tumbuhan asli Indonesia lada (*Piper nigrum L.*). Senyawa piperin yang dihasilkan oleh dari proses isolasi Piper nigrum ini diperbaiki sifat –sifat fisikokimia dan dan laju disolusi untuk dapat dikembangkan selanjutnya menjadi sediaan farmasi dan fitofarmaka yang berkualitas. Hal ini sejalan dengan RIP Unand dalam Sub-topik penelitian unggulan pengembangan dimana pada penelitian ini akan dikembangkan suatu formula yang berbasis senyawa murni terstandarisasi dari bahan alami yang belum dikembangkan dalam sediaan farmasi. Peta jalan penelitian dapat dilihat pada skema di bawah ini:



Gambar 2. Peta jalan penelitian rekayasa kristal piperin

Penelitian ini juga mensinergikan kolaborasi kelompok riset di Universitas Andalas yaitu dengan kelompok riset farmasetika dan peneliti di Laboratorium Biota Sumatera. Peneliti di Laboratorium Biota Sumatera akan mengisolasi piperin dari *Piper nigrum L.* dengan metode isolasi optimal dan mengkarakterisasi isolat dengan menggunakan instrument yang sesuai. Kelompok Riset farmasetika akan memodifikasi kristal piperin hasil isolasi dengan berbagai teknik yang sesuai untuk memperbaiki sifat fisikokimia dari piperin. Piperin dengan sifat fisikokimia yang sudah diperbaiki akan dikembangkan dalam bentuk sediaan farmasi oral yaitu tablet yang dievaluasi sesuai dengan persyaratan sediaan padat, serta pengembangan bentuk sediaan farmasi lainnya yang sesuai. Kolaborasi riset kelompok keilmuan ini akan memperkuat pencapaian rencana induk penelitian Universitas Andalas 2017 – 2020. Penelitian ini diharapkan akan menghasilkan luaran dalam bentuk artikel ilmiah di jurnal internasional bereputasi yang selaras dengan rencana strategis penelitian unggulan Universitas Andalas. Selain itu, penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan berbagai sediaan farmasi berbahan dasar obat alami yang inovatif dan berkualitas sehingga mempunyai potensi untuk dipatenkan.

### BAB 3. TINJAUAN PUSTAKA

Rempah – rempah dari tumbuhan asli Indonesia telah lama dikenal penggunaan dalam bidang kuliner dan pengobatan tradisional dan moderen. Kekayaan rempah – rempah di Indonesia juga mengundang penjelajahan bangsa–bangsa Eropa ke tanah air untuk mengeksplorasi dan mendapatkan rempah – rempah dari Indonesia. Salah satu rempah yang populer dan khas adalah lada yang diperoleh dari biji *Piper nigrum L.* Indonesia termasuk salah satu penghasil lada terbesar di dunia, namun ekplorasi dan pemanfaatan lada sebagai sumber bahan obat alami masih terbatas. Lada telah digunakan secara tradisional dalam pengobatan di India dan China. Di India, lada juga telah tertera sebagai salah satu komponen dalam formulasi herbal *Ayurvedic* (Johri et al., 1992). Lada mengandung banyak kandungan kimia dan metabolit sekunder, diantaranya minyak menguak (yang memberikan rasa dan bau yang khas), piperin dan beberapa alkaloid minor (Meghwal dan Goswani, 2013). Piperine, sebagai alkaloid yang paling melimpah di lada, pertama kali diisolasi oleh Hans Christian Ørsted pada tahun 1819 yang merupakan senyawa kristal kuning dengan titik leleh 128-130 °C (Gorgani, L., at al., 2017).

Senyawa aktif piperin merupakan komponen metabolit skunder mayor dalam lada, berkisar antara 2-9 %. Piperin merupakan golongan senyawa metabolit skunder alkaloid yang bersifat basa lemah dengan nilai pKa = 12 (Gorgani et al., 2016). Hasil riset terbaru menunjukkan piperin memiliki banyak aktivitas farmakologis antara lain, anti kanker, anti inflamasi, neuroprotektif, anti hipertensi dan anti kolesterol (Vijayakumar et al, 2004; Greenshields et al, 2015; Tasleem et al., 2014; Yang et al., 2015; Taqvi et al., 2008 dan Song et al., 2015). Aktivitas farmakologi piperin tersebut mempunyai mekanisme sebagai berikut: (a) mengubah permeabilitas membran perbatasan sehingga mempengaruhi permeasi pasif , (b) piperin memodulasi aktivitas fungsional dan tingkat ekspresi protein pengangkut (P-gp), dan (c) piperine dapat mengubah profil farmakokinetik obat substrat P-gp dengan menghambat atau menginduksi penghamburan sel yang diperantarai P-gp (Lee et al., 2017). Food Drug Administration (FDA, USA) telah menyatakan piperin sebagai bahan dengan tingkat keamanan tinggi (Generally Recognized as Safe). Senyawa aktif piperin dilaporkan tidak menyebabkan efek merugikan yang signifikan pada model hewan pada dosis 5-20 kali lebih tinggi dari asupan manusia normal (Lee et al., 2017). Konsumsi harian rata-rata piperin dalam bentuk lada hitam adalah sekitar 16,5-27,7 mg [27], dan asupan makanan dan / atau suplemen kesehatan yang mengandung piperin secara bertahap dapat meningkat karena beragam efek mempromosikan kesehatan piperin (Koleva II et al., 2012).



Keterbatasan senyawa aktif piperin dalam pengembangan dan desain sediaan farmasi adalah kelarutan dan laju disolusi yang rendah dalam air, sehingga absorpsi dan bioavailabilitas piperin rendah dalam sirkulasi sistemik. Dari aspek ilmu padatan farmasi, senyawa piperin dapat dimodifikasi fase kristalin dengan pembentukan fase multikomponen kristal (kokristal, garam) serta pembentukan sistem dispersi padat amorf dengan beberapa eksipien farmasi (Blagden et al., 2007).

### **Studi yang telah dilaksanakan**

Beberapa penelitian terdahulu telah melaporkan modifikasi dan peningkatan sifat fisikokimia dan aktivitas farmakologis piperin. Pembentukan kompleks inklusi piperin dengan beta siklodextrin telah dilaporkan dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi piperin. (Ezawa et al., 2018). Pembentukan solid lipid nanopartikel piperin dengan polimer polisorbitat-80 juga dapat meningkatkan efektivitas farmakologis dan penghantaran yang optimal pada sasaran (Yusuf et al, 2013). Sistem penghantaran secara transdermal sediaan piperin juga telah dilaporkan dapat meningkatkan penetrasi dan efektivitas nya sampai ke target dalam organ untuk terapi vitiligo (Alomrani et al, 2009). Pembentukan nanopartikel piperin dengan PEGylated-poly (asam laktat-ko-glikolat) (PLGA) juga diteliti telah diteliti oleh Pauchari et al. sebagai sistem penghantaran yang efektif untuk sel kanker yang dimaksudkan untuk mengatasi resistensi multiobat di kemoterapi kanker. Hasil nanoformulasi meningkatkan bioavailabilitas piperine dengan menurunkan metabolisme yang cepat (Pauchari et al., 2015). Formulasi liposom piperin berukuran nanometer telah dilaporkan untuk sistem penghantaran melalui intranasal dan dapat meningkatkan aktivitas piperin sebagai anti depresan (Priprem et al, 2011). Pembuatan sistem dispersi padat dengan teknik Hot melt extrusi dengan beberapa polimer juga telah dilaporkan dapat meningkatkan bioavailabilitas piperin (Ashour et al, 2016).

Kelompok penelitian kami juga telah melakukan riset pendahuluan untuk mengisolasi senyawa aktif piperin dari lada dan preparasi fase kokristal dengan eksipien nikotinamida. Dari hasil penelitian, menunjukkan piperin hasil modifikasi memiliki laju disolusi yang lebih baik dibandingkan piperin murni.

## BAB 4. METODE PENELITIAN

### 4.1 Prosedur penelitian

Piperin diisolasi dari tumbuhan obat Indonesia lada hitam (*Piper nigrum L.*). Serbuk lada hitam ditimbang halus sebanyak 300 gram lalu bungkus dengan kertas saring, setelah itu masukkan kedalam alat ekstraksi sokletasi. Tambahkan 900ml methanol lalu sokletasi selama  $\pm 5$  jam. Hasil sokletasi diuapkan dengan rotary evaporator sampai tinggal sepertiga bagian, lalu basakan dengan penambahan KOH 10% dan biarkan selama 24 jam. Pisahkan Kristal yang terbentuk dari endapannya akan diperoleh Kristal-kristal yang berwarna kuning. Selanjutnya lakukan rekristalisasi dengan etil asetat.

#### 4.1.1 Rekayasa Kristal piperin

Tabel 4.1. Metode dan perbandingan rekayasa kristal

Metode	Ko-kristalisasi			
Perbandingan	Piperin : celecoxib 2:1 equimolar	Piperin: celecoxib 1:1 equimolar	Piperin : Sakarin 1:1 equimolar	Piperin : asam malonat 1:1 equimolar
Teknik	<i>Solvent drop grinding dan solid state grinding</i>	<i>Solvent evaporation dan solid state grinding</i>	<i>Solvent evaporation dan solid state grinding</i>	<i>Solvent evaporation dan solid state grinding</i>

#### 4.1.2 Evaluasi piperin murni, co-former dan hasil rekayasa kristal piperin

a. Analisis Difraksi Sinar-X

Analisis difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada suhu ruang dengan menggunakan alat tipe difraktometer rigaku tipe RINT-2500. Kondisi pengukuran sebagai berikut: target logam Cu, filter  $K\alpha$ , voltase 40kV, arus 40mA, analisis dilakukan pada rentang 2 theta  $10^\circ - 35^\circ$ .

b. Analisis *Differential Thermal Analysis* (DTA)

Analisis termal sampel dilakukan dengan menggunakan alat *Differential Thermal Analysis* (DTA) yang dikalibrasi suhunya dengan Indium. Sampel sejumlah 5mg diletakkan pada pan aluminum yang tertutup. Alat DTA diprogram pada rentang suhu  $50^\circ\text{C}$  sampai  $250^\circ\text{C}$  dengan kecepatan pemanasan  $10^\circ\text{C}$  per menit.

c. Analisis Spektrofotometri IR

Sampel diletakkan di atas kristal ATR hingga menutupi semua permukaan kristal. Sampel ditutup dengan memberikan sedikit tekanan dan spektrum serapan IR diambil untuk pada bilangan gelombang 4000 – 400  $\text{cm}^{-1}$ .

d. Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Sampel serbuk diletakkan pada *sample holder* aluminium dan dilapisi dengan emas dengan ketebalan 10nm. Sampel kemudian diamati pada berbagai perbesaran alat SEM (Jeol tipe JSM-6360LA, Japan). Voltase diatur pada 20kV dan arus 12mA.

e. Uji Kelarutan

Uji kelarutan dilakukan pada 100 mg sampel piperin murni dan modifikasi kristal piperin yang dibuat menjadi larutan jenuh. Pngujian dilakukan selama 3x24 jam menggunakan alat orbital shaker. Hasil uji kelarutan dianalisa dengan menggunakan HPLC yang telah divalidasi.

f. Uji Laju Disolusi

Kristal piperin dan piperin yang sudah dimodifikasi sebanyak 100 mg ditetapkan profil disolusi menggunakan alat disolusi tipe dayung dengan kecepatan 50 rpm dalam medium 900 ml air suling bebas  $\text{CO}_2$  dengan 0,5% b/v Sodium Lauril Sulfat dan alat diatur suhu pada  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Larutan uji dicuplik pada menit ke-5, 15, 30, 45, 60, 80, 100, dan 120. Jumlah piperin yang terdisolusi ditetapkan menggunakan HPLC seperti uji kelarutan.

## BAB 5. HASIL PENELITIAN

- a. Pemeriksaan bahan baku piperin dan celecoxib  
Hasil pemeriksaan bahan baku piperin dan celecoxib dapat dilihat pada Tabel 5.1 dan Tabel 5.2 dimana hasil pemeriksaan menunjukkan kesesuaian antara karakterisasi dan spesifikasi bahan baku dengan referensi.

Tabel 5.1 Pemeriksaan bahan baku piperin

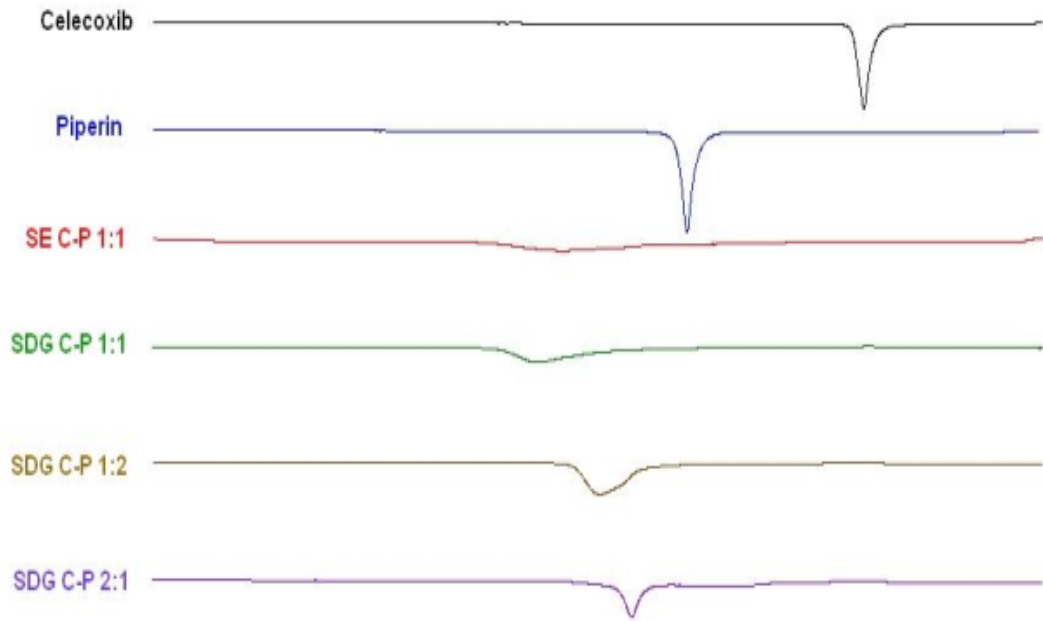
Pemeriksaan	Persyaratan	Pengamatan
<b>Pemerian</b>		
Bentuk	Serbuk kristalin	Serbuk
Warna	Kuning pucat	Kuning pucat
<b>Identifikasi</b>		
Titik lebur	128 °C	132,357 °C

Tabel 5.2 Pemeriksaan bahan baku celecoxib

Pemeriksaan	Persyaratan	Pengamatan
<b>Pemerian</b>		
Bentuk	Serbuk	Serbuk
Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
Warna	Putih sampai Kuning Pucat	Putih
<b>Identifikasi</b>		
Titik Leleh	157-159°C	164,457 °C

- b. Analisis Differential Scanning Calorimetri Analysis (DSC)

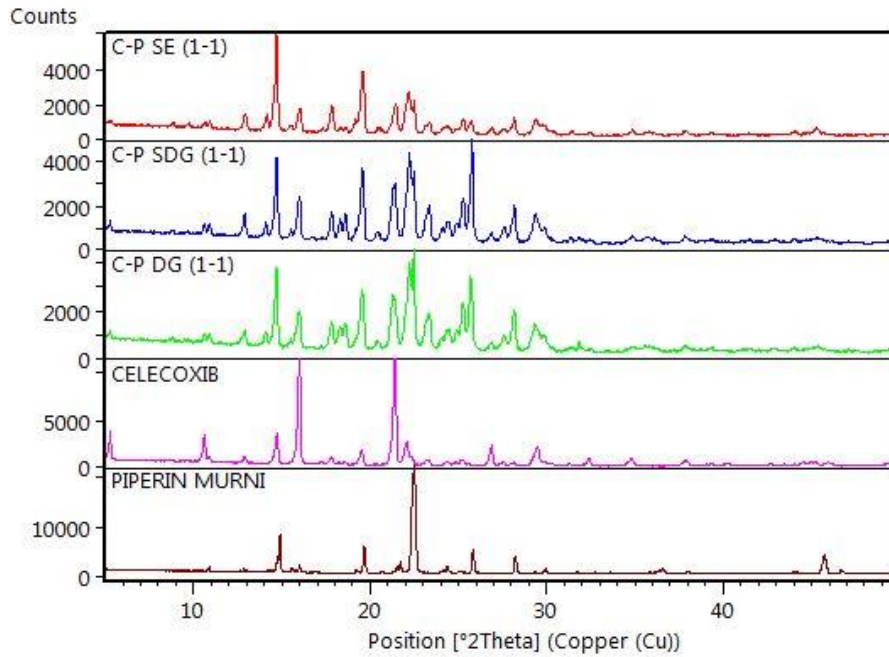
Hasil analisis thermal menunjukkan celecoxib memiliki nilai titik lebur 164,45°C sedangkan celecoxib 132,35°C seperti yang terlihat pada Gambar 5.1. Multikomponen kristal yang dibuat dengan perbandingan 1:1, 1:2 dan 2:1 (celecoxib dan piperin) dengan tujuan untuk memnetukan perbandingan yang optimum. Selanjutnya perbandingan yang optimim akan dibuat multikomponen kristal dengan tiga metode yaitu; *solvent evaporation*, *solvent drop grinding* dan *dry grinding*. Dari data thermogram dapat dilihat bahwa multikomponen mempunyai titik leleh yang lebih rendah dibandingkan komponen-komponen pembentuknya. Dari tiga perbandingan didapatkan perbandingan 1:1 mempunyai titik leleh yang paling rendah yaitu 103,45°C, sedangkan perbandingan 1:2 dan 2:1 adalah 115,13°C dan 121,11°C dengan menggunakan metode *solvent drop grinding*. Selanjutnya perbandingan 1:1 untuk *solvent evaporation* dan *dry grinding* mempunyai titik leleh 107,82°C dan 102,58°C. Dari data thermogram ini dapat disimpulkan bahwa metode *dry grinding* dengan perbandingan 1:1 mengahaislkan titik leleh paling rendah.



Gambar 5.1 Thermogram celecoxib, piperin dan multikomponen kristal dengan berbagai metode dan perbandingan

c. Analisis difraksi sinar x

Salah satu analisis penting dalam padatan yaitu difraksi sinar x. Dari hasil analisis ini akan dapat dilihat pola kisi-kisi kristal yang muncul dan dapat digunakan untuk mengidentifikasi terbentuknya puncak-puncak baru. Difraktogram celecoxib, piperin dan multikomponen kristal yang dibuat menggunakan tiga metoda yang berbeda dapat dilihat pada Gambar 5.2.

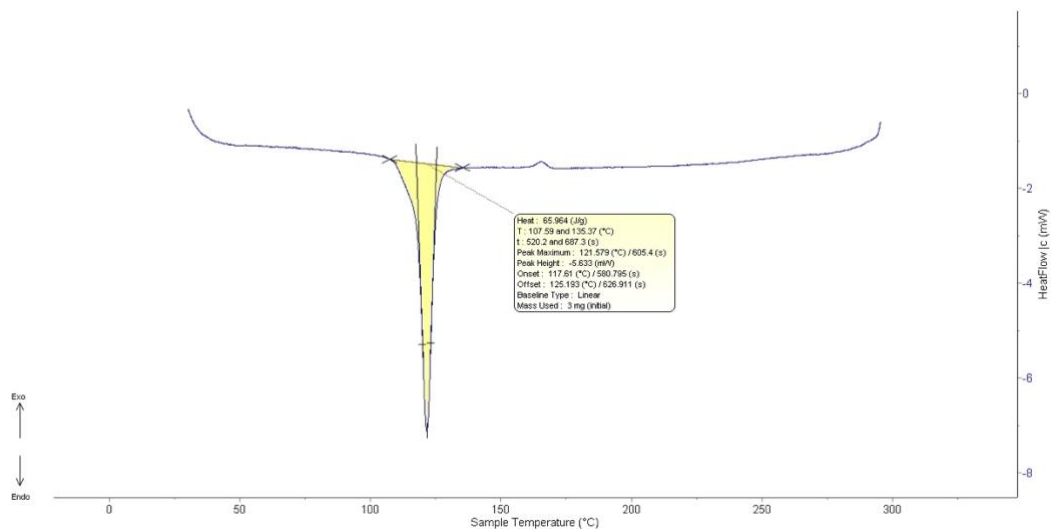


Gambar 5.2 Difraktogram sinar X celecoxib, piperin dan multikomponen kristal dengan berbagai metode

- d. Pembentukan dan karakterisasi multikomponen kristal dalam fasa ko-kristal dengan metode *seeding*

Pembentukan multikomponen kristal dengan menggunakan tiga metode di atas belum menunjukkan terbentuknya multikomponen kristal dalam fasa ko-kristal, sehingga dilakukan pembentukan dengan menggunakan metode *seeding* dengan rasio equimolar 1:1. Hasil karakterisasi metode seeding ini yaitu:

- a. Analisa DSC

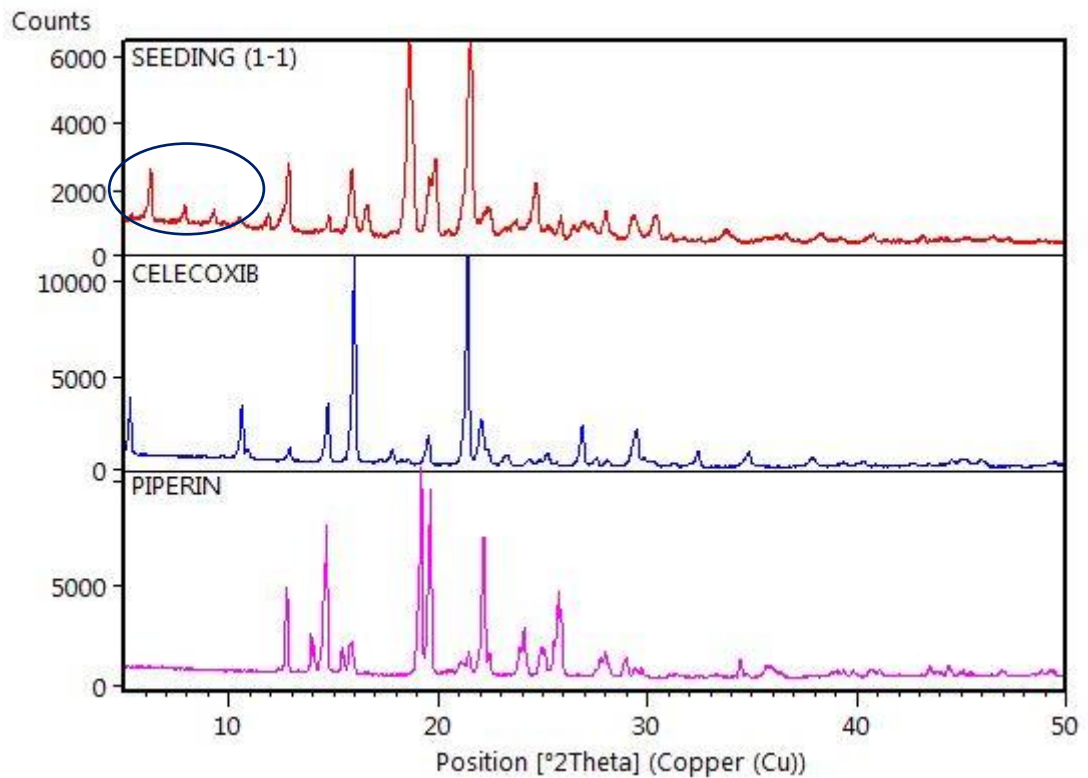


Gambar 5.3 Thermogram ko-kristal piperin celecoxib

Dari thermogram di atas diketahui bahwa sampel ko-kristal piperin-celecoxib mempunyai titik lebur 121,58°C dengan entalpi 65,964 J/g.

b. Difraksi sinar x

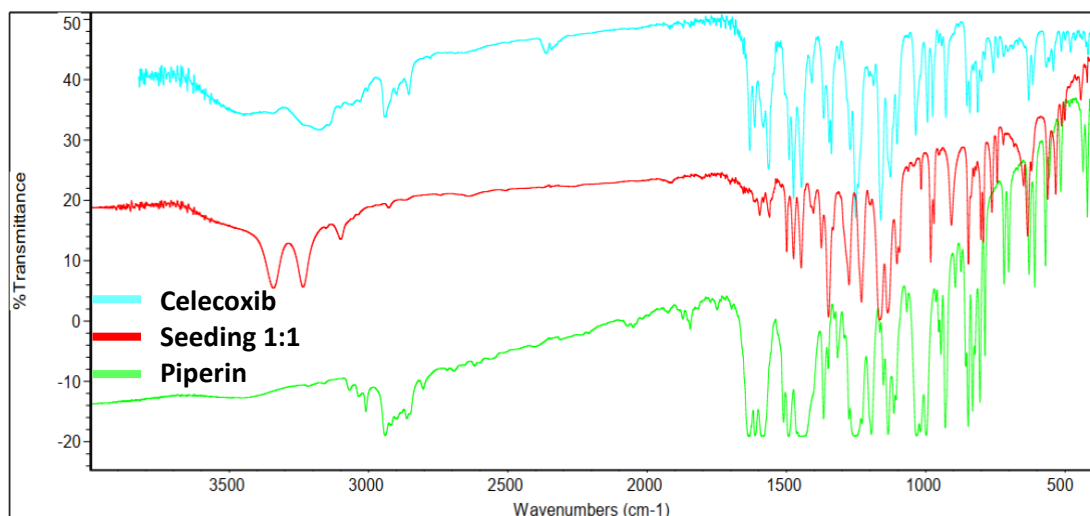
Hasil analisis difraksi sinar X menunjukkan terbentuknya kisi kristal yang baru seperti yang terlihat pada Gambar 5.4.



Gambar 5.4 Difraktogram piperin, celecoxib dan ko-kristal piperin-celecoxib dengan metode seeding (1:1)

c. Spektrofotometri infra-merah

Hasil analisis spektrofotometri infra merah dapat dilihat pada Gambar 5.5. Hasil ini menunjukkan terjadinya pergeseran bilangan gelombang



Gambar 5.5 Spektrum infra-merah piperin, ccelecoxib dan ko-kristal piperin-celecoxib

d. Uji perolehan kembali

Kadar celecoxib dalam ko-kristal piperin-celecoxib dapat dilihat pada tabel 5.3. Dari hasil uji menunjukkan hasil perolehan kembali 98,09%.

Tabel 5.3 Hasil perolehan kembali celecoxib dalam ko-kristal

Sampel	Kadar (mg)	Kadar rata-rata (mg)	Perolehan kembali (%)	Perolehan kembali rata-rata (%)
A	9,620815446		96,20815446	
B	10,12079214	9,809416419	101,2079214	98,09416419
C	9,686641674		96,86641674	

e. Uji kelarutan

Uji kelarutan dilakukan untuk menentukan jumlah zat aktif yang dapat dalam dalam air. Pada penelitian ini dilakukan optimasi waktu pengujian jumlah terlarut piperin dalam air dan hasil pengujian dapat dilihat pada Tabel 5.5. Jumlah piperin yang larut pada jam ke 24, 48 dan 72 jam berbeda dimana pada jam ke-24 kelarutan piperin tinggi. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh interaksi piperin dengan air yang menyebabkan degradasi senyawa piperin dalam waktu yang lama.

Tabel 5.5 Perbandingan kadar terlarut piperin

Lama Pengujian	Kadar (mg/100 mL)	Kadar Rata-rata (mg/100 mL)
24 Jam	2,95	2,95 ± 0,05
	3,00	
	2,89	
36 jam	2,74	2,69 ± 0,04
	2,68	
	2,65	
72 Jam	2,48	2,53 ± 0,04
	2,54	
	2,58	



Uji kelarutan fasa ko-kristal piperin-celecoxib dilakukan selama 24 jam dan hasil uji kelarutan dapat dilihat pada Tabel 5.6. Dari hasil ini dapat dilihat adanya peningkatan kelarutan piperin sebanyak  $\pm 4$  kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan piperin murni.

Tabel 5.6 Uji kelarutan fasa ko-kristal

Sampel	Kadar	Kadar Rata-Rata (mg/100 mL)	Standar Deviasi	Peningkatan Kelarutan
Piperin	2,95	2,95 <sub>a</sub>	0,043	-
Piperin	3,00			
Piperin	2,89			
MK 1:1	12,65	11,67 <sub>b</sub>	0,69	3,95
MK 1:1	11,14			
MK 1:1	11,21			

f. Uji Disolusi

Hasil uji disolusi dapat dilihat pada Tabel 5.7 dimana hasil uji kelarutan ini berkorelasi langsung dengan uji kelarutan dengan jumlah piperin yang terdisolusi selama 120 menit yaitu sekitar 69% dan lebih tinggi dibandingkan dengan piperin murni yaitu 52%.

Tabel 5.7 Hasil uji disolusi piperin dan MK

Menit	% Terdisolusi	
	Piperin	MK 1:1
5	0,37 $\pm$ 0,22	0,92 $\pm$ 0,33
10	2,26 $\pm$ 0,33	3,88 $\pm$ 0,45
15	5,77 $\pm$ 0,25	7,12 $\pm$ 0,89
30	11,25 $\pm$ 0,55	13,41 $\pm$ 0,55
45	31,52 $\pm$ 0,58	36,72 $\pm$ 0,91
60	39,42 $\pm$ 0,79	42,41 $\pm$ 0,66
90	45,37 $\pm$ 1,32	47,90 $\pm$ 1,21
120	51,95 $\pm$ 0,54	68,97 $\pm$ 4,44

## BAB 6. KESIMPULAN

Pada penelitian ini dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Multikomponen kristal piperin dan celecoxib dalam bentuk ko-kristal dapat dibentuk dengan menggunakan metode seeding pada perbandingan 1:1
2. Terjadi peningkatan kelarutan dan disolusi fasa ko-kristal dibandingkan dengan piperin murni.

## REFERENSI

- Alomrani, A. H., Alhazza, F. I., AlGhamdi, K. M., & El Maghraby, G. M. (2017). Effect of neat and binary vehicle systems on the solubility and cutaneous delivery of piperine. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26, 162-168.
- Agarwal OP. (2010). *Chemistry of organic natural products*. Meerut, India: Goel Publishing House.
- Ashour, E. A., Majumdar, S., Alsheteli, A., Alshehri, S., Alsulays, B., Feng, X., ... & Repka, M. A. (2016). Hot melt extrusion as an approach to improve solubility, permeability and oral absorption of a psychoactive natural product, piperine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 68(8), 989-998.
- Blagden, N., De Matas, M., Gavan, P. T., & York, P. (2007). Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Advanced drug delivery reviews*, 59(7), 617-630.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Famakope Indonesia edisi V*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Ezawa, T., Inoue, Y., Murata, I., Takao, K., Sugita, Y., & Kanamoto, I. (2018). Characterization of the Dissolution Behavior of Piperine/Cyclodextrins Inclusion Complexes. *AAPS PharmSciTech*, 19(2), 923-933.
- Fitriani, L., Fadhila M., Zaini, E., (2015), Preparation of Efavirenz - PVP K-30 Solid Dispersion by Spray Drying Technique, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological And Chemical Sciences* 6(6):925 – 930.
- Gorgani, L., Mohammadi, M., Najafpour, G. D., & Nikzad, M. (2017). Piperine—the bioactive compound of black pepper: from isolation to medicinal formulations. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16(1), 124-140.
- Greenshields, A. L., Doucette, C. D., Sutton, K. M., Madera, L., Annan, H., Yaffe, P. B., ... & Hoskin, D. W. (2015). Piperine inhibits the growth and motility of triple-negative breast cancer cells. *Cancer letters*, 357(1), 129-140.
- Kalepu, S., Nekkanti, V.K, (2015), Review; Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5(5), 442–453.
- Koleva II, van Beek TA, Soffers AE, et al. Alkaloids in the human food chain-natural occurrence and possible adverse effects. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:30-52
- Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L. (1986). *The theory and practice of industrial pharmacy*. Lea & Febiger.
- Sang Hoon Lee, Hyeon Young Kim, Seung Yun Back & Hyo-Kyung Han (2017): Piperine-mediated drug interactions and formulation strategy for piperine: Recent advances and future perspectives, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, DOI:10.1080/17425255.2018.1418854
- Leuner, C., & Dressman, J. (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 47-60.

- Lim, R. T. Y., Ng, W. K., & Tan, R. B. (2013). Dissolution enhancement of indomethacin via amorphization using co-milling and supercritical co-precipitation processing. *Powder Technology*, 240, 79-87.
- Noviza, D., Aprianto, D., Zaini, E., & Halim, A., (2015), The effect of milling process on acyclovir inclusion complex with beta cyclodextrin, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*,7(12), 354-362.
- Masuda, T., Yoshihashi, Y., Yonemochi, E., Fujii, K., Uekusa, H., & Terada, K. (2012). Cocrystallization and amorphization induced by drug–excipient interaction improves the physical properties of acyclovir. *International Journal of Pharmaceutics*, 422(1), 160-169.
- Meghwal, M., & Goswami, T. K. (2013). Piper nigrum and piperine: an update. *Phytotherapy Research*, 27(8), 1121-1130.
- Octavia, M. D., Halim, A., & Zaini, E. (2015). Preparation of Simvastatin- $\beta$ -Cyclodextrin inclusion complexes using co-evaporation technique, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(2), 740-747.
- Pachauri M, Dogra E, Ghosh P. Piperine Loaded PEG-PLGA Nanoparticles: Preparation, Characterization and Targeted Delivery for Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy. *J Drug Deliv Sci Technol* 2015; 29:269-282.
- Priprem, A., Chonpathompikunlert, P., Sutthiparinyanont, S., & Wattanathorn, J. (2011). Antidepressant and cognitive activities of intranasal piperine-encapsulated liposomes. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 2(02), 108.
- Rukmana, I. H. R. (2003). *Tanaman Perkebunan: Usaha Tani Lada Perdu*. Kanisius.
- Sahu, P. K., Sharma, A., Rayees, S., Kour, G., Singh, A., Khullar, M., ... & Roy, S. (2014). Pharmacokinetic study of piperine in Wistar rats after oral and intravenous administration. *International Journal of Drug Delivery*, 6(1), 82.
- Song, X. Y., Xu, S., Hu, J. F., Tang, J., Chu, S. F., Liu, H., ... & Chen, N. H. (2015). Piperine prevents cholesterol gallstones formation in mice. *European journal of pharmacology*, 751, 112-117.
- Tasleem, F., Azhar, I., Ali, S. N., Perveen, S., & Mahmood, Z. A. (2014). Analgesic and anti-inflammatory activities of Piper nigrum L. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 7, S461-S468.
- Taqvi, S. I. H., Shah, A. J., & Gilani, A. H. (2008). Blood pressure lowering and vasomodulator effects of piperine. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 52(5), 452-458.
- Thayer, A. M. Finding solutions, (2010). *Chem. Eng. News*, 88 (May 31), 13–18.
- The United States Pharmacopeia 27–National Formulary 22 (United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2004), pp. 2303–2304 and 2305–2312
- Yang, W., Chen, Y. H., Liu, H., & Qu, H. D. (2015). Neuroprotective effects of piperine on the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease mouse model. *International journal of molecular medicine*, 36(5), 1369-1376.
- Yusuf, M., Khan, M., Khan, R. A., & Ahmed, B. (2013). Preparation, characterization, in vivo and biochemical evaluation of brain targeted Piperine solid lipid nanoparticles in an experimentally induced Alzheimer's disease model. *Journal of drug targeting*, 21(3), 300-311.

- Vijayakumar, R. S., Surya, D., & Nalini, N. (2004). Antioxidant efficacy of black pepper (*Piper nigrum* L.) and piperine in rats with high fat diet induced oxidative stress. *Redox Report*, 9(2), 105-110.
- Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S. N., & Setyawan, D. (2011). Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi Dengan Nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(4), 205-212.
- Zaini, E., Rachmaini, F., Armin F., & Fitriani, L. (2015a), Preparation and Characterization of Binary Mixture of Efavirenz and Nicotinamide, *Oriental Journal of Chemistry* 31(4):2271-2276.
- Zaini, E., Wahyuni, Y. S., Halim, A., & Yuliandra, Y. (2015b), Preparation of Eutectic Mixture of Ketoprofen and Nicotinamide for Enhanced Dissolution Rate. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 35(1), 161-164.